

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

505

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Enrique FIGARES CAMPOSA

Né le 3 Novembre 1909, à LA HAVANE (Cuba)

Action du Glucose
sur les
propriétés pharmacodynamiques
de certains médicaments

TRAVAIL DU LABORATOIRE DU PROFESSEUR LOEPER

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Enrique FIGARES CAMPOSA

Né le 3 Novembre 1909, à LA HAVANE (Cuba)

Action du Glucose
sur les
propriétés pharmacodynamiques
de certains médicaments

TRAVAIL DU LABORATOIRE DU PROFESSEUR LOEPER

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

Doyen

ROUSSY

I. — Professeurs

MM.	
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Leon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	Maur. VILLARET
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
BENARD Henri	Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	BAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD	Pharmacologie.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique
DOGNON	Physique.	JOANNON	Hygiène.
FEY	Urologie.	LABBE Henri...	Chimie biologique.
GALLIARD	Parasitologie.	LACOMME	Obstétrique.
GASTINEL	Bactériologie.	LANTUEJOL ..	Obstétrique.
DE GAUDART	Pathologie chirurgicale	LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
D'ALLAINES.			



MM.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.).. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique
 PETIT-
 DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE . Médecine légale
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIERS Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale
 BESANÇON (J.) Hydrologie.

III — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT..... Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-
 LEMAIRE.... Parasitologie
 ZIMMERN Physique.

IV — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI
 ALAJOUANINE .
 AUBERTIN . .
 BRULE
 CHABROL
 CHIRAY
 DONZELOT
 DUVOIR
 LIAN
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur).
 SEZARY

Clinique médicale.

MM.

BASSET
 BROCC
 CADENAT
 GATELLIER
 HEITZ-BOYER .
 MOURE
 QUENU
 SCHWARTZ
 VELTER
 ECALLE.....
 GUENIOT
 LE LORIER.....
 LEVY-SOLAL ..
 METZGER

Clinique chirurgicale

Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé. Education physique
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 WEIL-HALLE Puériculture
 FREY Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MA MÈRE

A MON PÈRE

Bien faible témoignage de mon
amour filial et de ma profonde recon-
naissance.

A MA SŒUR

Affectueux hommage.

A MA FIANCÉE

Son amour me fut toujours le plus
précieux des encouragements.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER

Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Après nous avoir fait l'honneur de nous accueillir dans son laboratoire de la Faculté, il nous fait aujourd'hui celui de présider cette thèse.

Nous le prions d'agréer nos remerciements et nos sentiments de respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ LEMAIRE
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

Qui a été pour moi un maître affectueux et particulièrement bienveillant. Le mérite de cette thèse lui revient en bonne part ; qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance et l'assurance de mon entier dévouement.

A MES MAITRES DES HÔPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAITRES DES HÔPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LA HAVANE

ACTION DU GLUCOSE

SUR LES PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

DE CERTAINS MEDICAMENTS

INTRODUCTION

L'emploi du sucre en thérapeutique remonte sans doute aux premiers âges de la médecine et quand il figure dans les formules médicales, c'est toujours à titre de simple véhicule, destiné à rendre plus agréable l'absorption des médicaments, à faciliter leur dissolution ou à favoriser leur suspension. C'est ainsi qu'il est employé dans les sirops, dans nombre de poudres, de pilules ou de granulés. Il ne sert que d'excipient et les auteurs ne se soucient guère de lui reconnaître une valeur thérapeutique intrinsèque.

Ce n'est qu'à la faveur de recherches physiologiques modernes qu'un rôle plus noble peut lui être reconnu. N'apparaît-il pas comme un aliment directement absorbable, indispensable à la vie des tissus, et générateur important de la chaleur animale ? Mieux encore, l'énorme consommation qu'en fait le muscle, et qui se juge par la différence des glycémies du sang afférent et du sang efférent, n'indique-t-elle pas la part que prend le glucose au fonctionnement musculaire ?

Certes, de nombreux auteurs avaient déjà employé le glucose dans le traitement de certaines affections digestives, telles que les dyspepsies du nourrisson, les dyspepsies sensitivo-motrices de l'adulte, certaines lithiases douloureuses et même dans des affections nettement organiques de l'estomac, telles que l'ulcère.

Il semblerait que, dans ces cas, le seul rôle du glucose soit un rôle de présence, agissant bien plus par les mo-

difications physiques qu'il impose au milieu gastrique ou intestinal, que par sa nature chimique propre. Cependant, M. le Professeur LOEPER a montré, avec G. MARCHAL, qu'il provoque un abaissement de la sécrétion chlorhydrique et une leucopédèse intense qui représente, sans nul doute, un facteur utile à la cicatrisation de l'ulcère.

Les recherches du Professeur LOEPER, et de ses élèves, ont montré, au surplus, que cet aliment constitue un véritable *médicament*, et c'est ainsi qu'après avoir défini et créé le terme « d'aliment médicament », le Professeur LOEPER en donne comme type le glucose, et prouve même, par toute une série d'expérimentations histologiques, chimiques et thérapeutiques, que le glucose ou les éléments de sa transformation dans l'économie jouent un rôle considérable dans le fonctionnement normal du cœur et dans la correction de certains de ses troubles dynamiques.

Pour qui a vu les heureux effets de l'administration de glucose (associé à l'insuline qui en aide le métabolisme) dans les asystolies, il n'est pas discutable que le glucose ait, dans ces cas, la signification et le comportement d'un véritable médicament.

Les preuves par lesquelles le Professeur LOEPER et ses élèves justifient cette thèse, nous semblent devoir être ici rapportées, car elles fournissent les premiers arguments véritablement scientifiques, sur quoi repose l'utilisation du glucose en tant que médicament.

Ces auteurs étudient d'abord la présence et la répartition du glycogène dans le cœur des animaux. Chez l'escargot, le glycogène est répandu dans toute l'étendue du muscle cardiaque, en plaques uniformes, sans grains ni gouttelettes. Chez le cobaye et le lapin, une topographie plus élective du glycogène commence à se préciser; celui-ci siège surtout dans la zone auriculaire et sous l'endocarde. Chez le veau, on ne le trouve qu'au niveau de l'oreillette droite et dans la zone de Tawara. Il y a plus, autour des paquets brunâtres (glycogène coloré à la gomme iodée), on trouve de nombreux grains poussiéreux

et brunâtres, puis, plus volumineux, plus fluides, moins colorés et qui, finalement, disparaissent dans les fibres musculaires, ou dans leurs interstices. Nul doute qu'on ne saisisse, en ce point, la transformation du glycogène en un glucide incolorable.

Les cellules du faisceau de His apparaissent donc comme des glandes à glycogène, comme des réserves d'un combustible qu'elles distribuent aux fibres myocardiques. D'ailleurs, cette transformation visible sur les coupes, est encore justifiée par la répartition exactement inverse d'un ferment amyolytique.

L'amyase du cœur est plus abondante dans le myocarde qu'au niveau du faisceau unitif; c'est-à-dire plus abondante aux endroits de consommation du glycogène qu'aux endroits de distribution.

Les mêmes auteurs ont parallèlement observé que le cœur d'escargot, préparé suivant la technique du Professeur LÉON BINET, abandonne son glycogène au fur et à mesure de son travail et le perd dès qu'il est épuisé; que son activité se maintient d'autant plus longtemps qu'il est plus glycogéné, et qu'enfin la régularité des contractions est, en général, plus grande dans le cœur de glyco-génèse normale, que dans les cœurs de glyco-génèse inégale ou ponctuée.

Un cœur arrêté et épuisé, placé dans une solution glucosée, reprend souvent ses contractions, plus amples et plus lentes qu'auparavant. L'action du glucose n'est donc pas niable, celle d'autres substances hydrocarbonées est plus discutable : l'addition d'amidon arrête le cœur, celle de glycogène ne l'active pas; par contre, l'adjonction de ptyaline, d'extrait pancréatique, d'amyase d'orge, — parce qu'elles permettent la transformation des amylacés, — produit une réactivation analogue à celle du glucose. Il est même curieux de voir que le suc pancréatique, l'amyase ou la ptyaline seules sont capables d'arrêter le cœur rapidement, quand on ne fournit pas, parallèlement, un aliment hydrocarboné, sans doute parce que ces ferments détruisent rapidement le glycogène du muscle.

Le rôle du glycogène déjà capital dans le fonctionne-

ment du cœur à l'état physiologique, est plus important encore dans la réaction du cœur aux médicaments. Chez l'escargot, les mêmes auteurs ont remarqué la persistance du glycogène dans les cœurs brusquement arrêtés, au contraire, sa disparition rapide dans les cœurs accélérés, son peu d'importance dans les cœurs arythmiques.

Les mêmes constatations ont pu être faites chez le lapin. Mais, pour les rendre plus patentes, ils font surglycogéner le cœur : l'adjonction de glucose à l'alimentation de l'animal fait apparaître une glycogénèse abondante dans son cœur. C'est alors qu'on vérifie que l'acétylcholine et la quinidine épargnent à peu près tout le glycogène, que l'adrénaline le fait, au contraire, fondre rapidement, les premiers se comportant comme des médicaments d'épargne, le second représentant le type des médicaments de consommation.

Cet ensemble d'arguments histologiques justifie donc le rôle du sucre dans les fonctions du cœur normal, l'administration de ce médicament dans les défaillances cardiaques et enfin son adjonction à certaines médications cardiaques dont il renforce l'action et neutralise l'éventuelle toxicité.

C'est plus particulièrement l'étude de ces deux derniers points que nous avons entreprise au Laboratoire de Thérapeutique, sous la direction de M. le Professeur LOEPER, qui a bien voulu nous permettre d'y travailler, nous associer à ses recherches, nous aider de ses savants conseils. Ces recherches, dont nous allons exposer les résultats, ont donc eu pour but de mettre en évidence la protection que peut apporter le glucose dans l'action, toujours plus ou moins toxique, de certains médicaments. Le mot protection étant pris, ici, dans son acception la plus large, c'est-à-dire, non seulement de neutralisation toxique, mais aussi de renforcement des actions favorables des dits médicaments.

Certes, une telle étude peut être difficilement entreprise dans un organisme entier, car elle met en jeu des réactions et des interactions si nombreuses qu'il peut être difficile d'en apprécier les effets. C'est pourquoi nous avons

cru devoir, d'abord, nous adresser au cœur isolé, dont le plus maniable est le cœur d'escargot, c'est celui qui nous a servi de réactif dans la première série de nos recherches. Ensuite, nous avons expérimenté chez l'animal, soit en associant les médicaments à étudier à une solution glucosée, soit en injectant certains médicaments à un animal dont le milieu intérieur est rendu hyperglycosique par pancréatectomie.

RECHERCHES SUR LE CŒUR ISOLE DE HELIX POMATIA

Nous avons utilisé la technique indiquée, en 1929, par le Professeur LÉON BINET, et très généralement employée depuis par de nombreux chercheurs. C'est plus exactement le ventricule que nous prélevons sur un animal soit operculé soit désoperculé, mais nourri de telle façon que les réserves glycogéniques de son cœur soient toujours suffisantes. Nous avons, en effet, remarqué que les animaux mis au jeûne fournissaient de cœurs très peu actifs, aux battements peu amples et toujours irréguliers. Le ventricule prélevé est monté sur un myographe du modèle courant, qu'il est facile de fabriquer soi-même avec les ressources du laboratoire.

L'expérience est toujours commencée en utilisant la solution nutritive proposée par le Professeur LÉON BINET. Les contractions sont inscrites pendant un temps suffisant pour que le ventricule s'étant adapté à ses conditions nouvelles de fonctionnement, on puisse admettre que l'amplitude et le rythme des contractions d'une part, le tonus d'autre part, soient devenus constants. C'est alors qu'on introduit le médicament dont on veut étudier l'action. On inscrit les contractions, puis on lave le ventricule et on remplace le liquide initial par un liquide glucosé dont nous dirons plus loin la composition. Après une inscription suffisante des contractions, on introduit de nouveau le même médicament. On peut donc apprécier avec une rigueur suffisante, puisque les conditions de l'expérience n'ont changé qu'en fonction du glucose, l'in-

fluence propre de ce produit. Dans d'autres cas, nous avons opéré, pour un même médicament et avec la même solution glucosée, sur deux ventricules différents, l'un étant éprouvé dans la solution normale, l'autre dans une solution glucosée.

Nous rappelons que la solution habituellement employée, proposée par le Professeur LÉON BINET et que nous appellerons « solution normale », répond à la formule suivante :

Na Cl	6 gr. 5
K Cl	0 gr. 14
Ca Cl ²	0 gr. 12
Na CO ³ H	0 gr. 01
Na PO ⁴ H ²	0 gr. 01
Eau distillée	1000 c.c.

Cette formule étant celle que l'expérience a montré la plus satisfaisante, il n'y figure pas du glucose. Mais on sait que le sang de *Helix pomatia* n'en renferme pas. Pour établir une formule contenant du glucose, nous sommes partis de la formule normale dans laquelle nous avons successivement remplacé chacun de ses constituants minéraux par une quantité équimoléculaire de glucose pur. Ces quantités différentes de glucose ont été calculées théoriquement, d'après les lois de *RAOULT*. Nous avons abouti aux formules suivantes :

Solution 1 (substitution du glucose à Na Cl) :

Glucose	20 gr.
K Cl	0 gr. 14
Ca Cl ²	0 gr. 12
Na CO ³ H	0 gr. 01
Na PO ⁴ H ²	0 gr. 01
Eau distillée	1000 c.c.

Solution II (substitution du glucose à K Cl) :

Na Cl	6 gr. 5
Glucose	0 gr. 336
Ca Cl ²	0 gr. 12

Na CO ³ H	0 gr. 01
Na PO ⁴ H ²	0 gr. 01
Eau distillée	1000 c.c.

Solution III (substitution du glucose à Ca Cl²) :

Na Cl	6 gr. 5
K Cl	0 gr. 14
Glucose	0 gr. 284
Na CO ³ H	0 gr. 01
Na PO ⁴ H ²	0 gr. 01
Eau distillée	1000 c.c.

Solution IV (substitution du glucose à Na C O³ H) :

Na Cl	6 gr. 5
K Cl	0 gr. 14
Ca Cl ²	0 gr. 12
Glucose	0 gr. 02
Na PO ⁴ H ²	0 gr. 01
Eau distillée	1000 c.c.

Solution V (substitution de glucose à Na P O⁴ H²) :

Na Cl	6 gr. 5
K Cl	0 gr. 14
Na CO ³ H	0 gr. 01
Ca Cl ²	0 gr. 12
Glucose	0 gr. 116
Eau distillée	1000 c.c.

Nous avons ensuite déterminé leur point cryoscopique;
voici le résultat que nous avons obtenu :

Solution normale	$\Delta = 0.30$
Solution I	$\Delta = 0.12$
Solution II	$\Delta = 0.30$
Solution III	$\Delta = 0.30$
Solution IV	$\Delta = 0.32$
Solution V	$\Delta = 0.30$

En raison de la sensibilité du cœur d'escargot aux constantes physiques du milieu ambiant, la solution I devait être, à priori, rejetée comme étant trop différente de celle où fonctionne normalement le cœur, les autres dont

le Δ est pratiquement égal à celui de la solution normale, pouvaient être retenues pour nos recherches.

Nous avons d'abord voulu nous rendre compte du comportement du ventricule isolé d'escargot dans ces différentes solution, I, II, III, IV, V, comparativement avec ce qu'il donne dans la solution normale. Voici les résultats de cette épreuve préliminaire de contrôle :

1° *Dans la solution I :*

(Substitution du glucose à NaCl. $\Delta = 0,12$)

- le rythme subit un ralentissement progressif,
- le tonus systolique augmente légèrement,
- le tonus diastolique augmente considérablement,
- l'amplitude augmente légèrement pendant trois minutes puis diminue progressivement,
- le cœur meurt en systole à la douzième minute et ne reprend pas ses battements quand on le place dans la solution normale.

2° *Dans la solution II :*

(Substitution du glucose à K Cl. $\Delta = 0,30$)

- le rythme subit un ralentissement léger,
- le tonus systolique diminue légèrement,
- le tonus diastolique diminue légèrement,
- l'amplitude diminue légèrement,
- le cœur ne se paralyse pas.

3° *Dans la solution III :*

(Substitution du glucose à Ca Cl₂. $\Delta = 0,30$)

- le rythme se ralentit progressivement,
- l'amplitude diminue progressivement,
- le tonus systolique augmente quelque peu,
- le tonus diastolique augmente d'une façon intense,
- le cœur meurt en systole à la 26^e minute et ne reprend pas ses battements quand on le place dans la solution normale.

4° *Dans la solution IV :*

(Substitution du glucose à Na C O₃ H. $\Delta = 0,32$)

- le rythme subit un ralentissement léger,
- le tonus systolique reste normal,

- le tonus diastolique reste normal,
- l'amplitude reste normale,
- le cœur ne se paralyse pas.

5° Dans la solution V :

(Substitution du glucose à $\text{Na P O}_4 \text{ H}_2 \Delta = 0.30$)

- le rythme subit un ralentissement léger,
- le tonus systolique augmente légèrement,
- le tonus diastolique reste normal,
- l'amplitude augmente légèrement,
- le cœur ne se paralyse pas.

Nous pouvons donc en tirer la conclusion suivante :

I. — Le cœur d'escargot ne peut vivre en l'absence de Na Cl et Ca Cl_2 .

II. — K Cl , $\text{Na C O}_3 \text{ H}$, $\text{Na P O}_4 \text{ H}_2$, ne paraissent pas nécessaires à son fonctionnement, puisque ces trois sels peuvent être remplacés respectivement par du glucose.

III. — La solution qui nous a paru donner les meilleurs résultats est celle où $\text{Na P O}_4 \text{ H}_2$ est remplacée par du glucose; elle nous a semblé la plus démonstrative, parce que le cœur y gagne de battements plus amples et légèrement ralentis.

★ ★

Munis de ces premières données expérimentales, nous avons entrepris l'étude comparative de réponses du ventricule en solution normale et en solution glucosée, aux différents médicaments suivants : adrénaline, yohimbine, éserine, acétylcholine, pilocarpine, ouabaïne, spartéine, digitaline, quinine, quinidine, mésothorium, et à l'excitation électrique par courant d'induction, en appréciant pour chacune de nos expériences les modifications : 1° du rythme; 2° de l'amplitude des battements; 3° du tonus du ventricule.

Ce terme de tonus nécessite une définition : le tonus d'un ventricule donné fonctionnant dans un liquide donné, peut être déterminé par le niveau où se place l'extrémité du style enregistreur quand on a surchargé celui-ci du poids nécessaire à la mise en jeu de la contraction rythmique du cœur. Le tonus systolique est défini par

la courbe d'enveloppe supérieure du graphique des contractions. Le tonus diastolique est défini par la courbe d'enveloppe inférieure du graphique des contractions. Cette explication est rendue plus claire par la figure suivante :

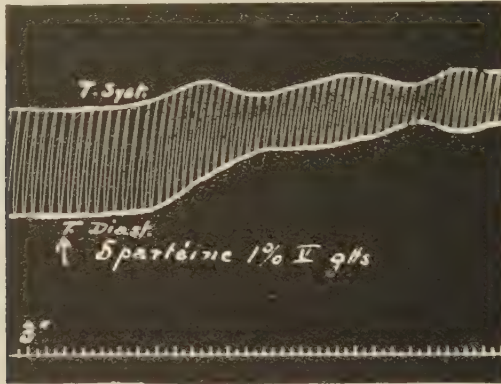


FIG. 1. — Ventricule isolé d'escargot. Les courbes d'enveloppe supérieure et inférieure figurent respectivement l'évolution du tonus systolique et diastolique sous l'influence de la spartéine.

1. - Adrénaline

Nous avons utilisé la solution habituelle de chlorhydrate d'Adrénaline à 1 pour 1000; les doses employées ont varié de 5 à 20 gouttes, diluées dans la quantité de liquide nutritif où plonge le ventricule, et qui varie selon les expériences de 10 à 12 cc.

a) Dans la solution normale :

Nous rappelons ces constatations bien connues que l'adrénaline ralentit le rythme et ceci d'autant plus nettement que la dose employée est plus forte; le tonus systolique baisse peu ou pas, le tonus diastolique baisse un peu.

b) *Dans la solution glucosée :*

On observe les mêmes modifications du rythme; par contre, pour des doses égales, la diminution de l'amplitude, encore progressive, est toutefois plus intense. Alors que le tonus systolique est assez variable, le diastolique manifeste toujours une augmentation légère.

Lorsqu'on emploie des doses toxiques d'adrénaline, le cœur plongé dans la solution glucosée résiste 9' 30" de plus que dans la solution normale, toutes choses étant égales d'ailleurs.

Enfin, un cœur paralysé par une dose suffisante d'adrénaline dans une solution normale, ne reprend pas, malgré trois lavages, ses contractions; il les reprend si après un quatrième lavage, on le place dans la solution glucosée.

Augmentation légère du tonus diastolique, survie plus longue, réanimation possible, tels sont les effets favorables du glucose vis-à-vis de l'adrénaline.

2. - Yohimbine

Nous avons employé le chlorhydrate en solution aqueuse à 5 pour 1.000, aux doses de XV à XL gouttes.

a) *Solution normale.*

On observe que : le rythme se ralentit très légèrement. L'amplitude varie avec la dose, augmentant intensément à forte dose (XL gouttes). Le tonus augmente, surtout le tonus diastolique.

b) *Solution glucosée.*

Nous constatons que le rythme se ralentit légèrement. L'amplitude diminue à toutes les doses. Le tonus subit une augmentation, surtout le tonus diastolique, plus intense que dans la solution normale.

Le cœur paralysé dans la solution glucosée et mis dans la solution glucosée pure reprend mieux ses contrac-

tions que le cœur paralysé dans la normale et mis dans la solution normale.

Augmentation intense du tonus diastolique, meilleure réanimation, tels sont les effets favorables du glucose vis-à-vis de la yohimbine.

3 - Eserine

Nous avons employé l'éserine en solution aqueuse à 1 pour cent, aux doses de X à XX gouttes.

X GOUTTES.

a) *Solution normale.*

Le rythme régulier au début devient, après addition d'éserine, très irrégulier : ce sont des périodes de contractions (plus nombreuses que dans la solution normale) séparées d'intervalles sans battements, puis le cœur se régularise, mais plus lentement que dans la solution normale. L'amplitude, variable au début, augmente légèrement lorsque le cœur se régularise. La diminution du tonus diastolique est plus intense que dans la solution normale.

XX GOUTTES.

a) *Solution normale.*

Le rythme régulier au début devient, après addition d'éserine, très irrégulier : ce sont des périodes de contractions séparées d'intervalles sans battements, puis le cœur se régularise. L'amplitude variable au début diminue légèrement quand le cœur est régularisé. Le tonus diastolique est diminué.

b) *Solution glucosée.*

Le rythme régulier au début se modifie par suite d'addition d'éserine. Après quelques contractions d'amplitude variable, surviennent trois périodes de deux contractions d'amplitude inégale, séparées d'intervalles de 20'' environ sans battements, pendant lesquelles on note

une augmentation légère du tonus. Le cœur s'arrête en diastole à la troisième minute et ne reprend pas ses battements quand on le place dans la solution glucosée.

b) *Solution normale.*

Par suite d'addition d'ésérine, le rythme, régulier au début, se modifie. Après quelques contractions d'amplitude variable, plus nombreuses que dans la solution normale, apparaissent plusieurs périodes de deux contractions chaque, d'amplitude inégale et plus intenses qu'avec la solution normale. Entre ces périodes, contrairement à ce que nous avons vu avec la solution normale, on note quelques faibles battements, en même temps qu'une augmentation légère du tonus. Quatre minutes après l'addition d'ésérine, le cœur redevient régulier et se ralentit parallèlement à la diminution progressive de son tonus et de l'amplitude de ses battements, avant de s'arrêter en diastole 8 minutes après le début de l'expérience. Mis dans la solution glucosée pure, le cœur reprend ses battements.

Augmentation de l'amplitude, contractions plus nombreuses, faibles battements pendant l'intervalle des périodes irrégulières, survie plus longue, réanimation possible, tels sont les effets favorables du glucose vis-à-vis de l'ésérine.

4. - Acétylcholine

Nous avons employé le chlorure d'acétylcholine en solution aqueuse à 2 pour 1000, aux doses de V à X gouttes; et à 4 pour 1000, aux doses de I à X gouttes.

a) *Solution normale.*

Nous observons que : le rythme subit un ralentissement léger; l'amplitude, une augmentation ou une diminution.

b) *Solution glucosée.*

Nous constatons que : le rythme subit un ralentissement plus intense. L'amplitude une diminution plus intense. Le tonus diastolique une diminution légère.

Le cœur, paralysé en systole dans la solution glucosée, conserve l'élévation du tonus plus longtemps que dans la solution normale, et il reprend mieux ses contractions dans la solution glucosée pure.

Ralentissement plus prononcé, conservation plus prolongée de l'élévation du tonus, meilleure réanimation, tels sont les effets favorables du glucose vis-à-vis de l'acétylcholine.

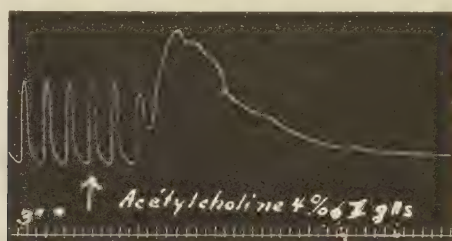


FIG. 2. — Ventricule isolé d'escargot en solution normale. Action de l'acétylcholine.

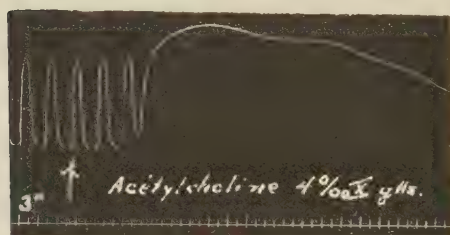


FIG. 3. — Ventricule isolé d'escargot en solution glucosée. Action de l'acétylcholine.

5. - Pilocarpine

Nous avons employé le nitrate de Pilocarpine en solution aqueuse à 1 pour cent à la dose de 1 cc.; et en solution aqueuse à 1 pour 20 à la dose de X gouttes.

SOLUTION A 1 POUR CENT : 1 CC.

a) *Solution normale.*

Nous observons : que le rythme se ralentit légèrement. L'amplitude augmente légèrement au début pour revenir à la normale et diminuer légèrement plus tard. Augmentation légère du tonus systolique au début pour revenir à la normale et diminuer légèrement plus tard.

b) *Solution glucosée.*

Le rythme subit un ralentissement très léger. L'amplitude présente une augmentation légère au début, pour revenir à la normale et diminuer légèrement plus tard. On note, au début, une augmentation légère du tonus systolique, et très légère du diastolique, pour revenir à la normale et, plus tard, une augmentation très légère du tonus systolique et légère du diastolique.

SOLUTION A 1 POUR 20 : X GOUTTES.

a) *Solution normale.*

Le rythme se ralentit légèrement. L'amplitude présente une diminution progressive et le tonus une augmentation intense et progressive, surtout du tonus diastolique.

b) *Solution glucosée.*

Le rythme subit un ralentissement léger. L'amplitude une diminution moins progressive que dans la solution normale. Et le tonus une augmentation progressive et plus intense que dans la solution normale, surtout du tonus diastolique.

Diminution moins progressive de l'amplitude à forte dose, augmentation plus intense du tonus diastolique, tels sont les effets favorables du glucose vis-à-vis du nitrate de Pilocarpine.

6. - Ouabaïne

Nous avons employé l'ouabaïne en solution à 0.05 pour 1000, à la dose de V à X gouttes et en solution aqueuse à 0.25 pour 1000, à la dose de III à V gouttes.

a) *Solution normale.*

On constate que : le rythme s'accélère légèrement à faible dose. L'amplitude diminue progressivement et le tonus subit une augmentation surtout le diastolique.

b) *Solution glucosée.*

Nous observons que le rythme s'accélère également. L'amplitude diminue progressivement et le tonus présente une augmentation surtout du tonus diastolique, plus intense que dans la solution normale.

Dans la solution glucosée, le cœur résiste 6 secondes de plus à la même quantité d'ouabaïne que dans la solution normale, toutes choses étant égales d'ailleurs.

Le cœur paralysé dans la solution normale ne reprend pas ses contractions dans la solution normale pure, tandis qu'il les reprend dans la solution glucosée pure.

Augmentation plus intense du tonus diastolique, survie plus longue, réanimation possible, tels sont les effets favorables du glucose vis-à-vis de l'ouabaïne.

7. - Spartéine

Nous avons employé la Spartéine en solution aqueuse à 1 pour 1000, 1 cc., et en solution aqueuse à 1 pour 100, à la dose de V gouttes.

SOLUTION A 1 POUR 1000 : 1 cc.

a) *Solution normale.*

On note que le cœur conserve son rythme normal.

L'amplitude diminue légèrement. Le tonus subit une augmentation, surtout du tonus diastolique.

b) *Solution glucosée.*

Le rythme du cœur continue normal. L'amplitude présente une diminution plus intense que dans la solution normale. Le tonus systolique et diastolique présentent une augmentation légère.

SOLUTION A 1 POUR CENT : V GOUTTES.

a) *Solution normale.*

Nous observons que : le rythme du cœur est normal. L'amplitude diminue progressivement et qu'il y a une augmentation légère du tonus systolique et intense du diastolique.

b) *Solution glucosée.*

Le rythme du cœur continue normal. L'amplitude diminue moins progressivement et moins intensément que dans la solution normale et on observe une augmentation légère du tonus systolique et peu intense du diastolique.

Le cœur dans la solution glucosée résiste 7' de plus à la même quantité de spartéine que dans la solution normale, toutes choses étant égales d'ailleurs.

Le cœur paralysé reprend ses contractions dans la solution glucosée, tandis qu'il ne les reprend pas dans la solution normale.

Dans la solution glucosée, le cœur supporte une dose plus forte de spartéine.

Augmentation plus intense, diminution moins progressive de l'amplitude, survie plus longue, réanimation possible, tels sont les effets favorables du glucose vis-à-vis de la spartéine.

8. - Digitaline

Nous avons utilisé la solution habituelle de digitaline à 1 pour 1000. Les doses employées ont varié de X à XX gouttes.

a) *Solution normale.*

Nous observons que : le rythme subit un ralentissement léger et progressif; l'amplitude présente une augmentation légère à forte dose et on note une augmentation du tonus systolique et une diminution du tonus diastolique.

b) *Solution glucosée.*

Nous constatons que : le rythme subit un ralentissement léger et progressif; l'amplitude présente une augmentation intense à forte dose; nous observons une augmentation plus intense du tonus systolique et pas de diminution du tonus diastolique.

Dans la solution glucosée, le cœur résiste 10 minutes de plus à la même dose de digitaline que dans la solution normale, toutes choses étant égales d'ailleurs.

Le cœur paralysé dans la solution glucosée, reprend ses contractions dans la solution glucosée pure, tandis que le cœur paralysé dans la solution normale, ne reprend pas ses battements dans la solution glucosée pure.

Augmentation plus intense de l'amplitude, augmentation plus forte du tonus systolique, aucune diminution du tonus diastolique, survie plus longue, réanimation possible, tels sont les effets favorables du glucose vis-à-vis de la digitaline.

9. - Quinine

Nos expériences sur la quinine ne sont nullement démonstratives; alors qu'une même dose de trois gouttes de solution aqueuse de bromhydrate neutre de quinine

à 1 pour 20 arrête le cœur en solution normale, la même dose n'arrête pas le cœur en solution glucosée ; mais, dans une autre série d'expériences, nous notons que la même dose de quinine arrête le cœur, aussi bien en solution glucosée qu'en solution normale ; par contre, la quinidine nous a donné des résultats plus explicites.

10. - Quinidine

Nous avons employé la quinidine en solution aqueuse à 1 pour 200, à la dose de 1 cc. et 1 pour 400 à la dose de 2 cc.

a) *Solution normale.*

Nous observons que le rythme subit un ralentissement léger avec quelques extrasystoles ; l'amplitude présente une augmentation légère, le tonus est légèrement augmenté, surtout le diastolique.

b) *Solution glucosée.*

Nous constatons que le rythme subit un ralentissement très léger, l'amplitude une augmentation plus intense que dans la solution normale et une diminution légère du tonus surtout diastolique.

SOLUTION A 1 POUR 400 : 2 cc.

a) *Solution normale.*

Nous constatons que le rythme du cœur se ralentit légèrement, l'amplitude diminue légèrement et le tonus présente une augmentation légère du systolique et plus intense du diastolique.

b) *Solution glucosée.*

On note que le le rythme subit un ralentissement léger, l'amplitude présente une augmentation légère et progressive et le tonus une diminution légère du systolique et plus intense du diastolique.

Absence d'extrasystoles, augmentation de l'amplitude,

tels sont les effets favorables du glucose vis-à-vis de la quinidine.

11. - Mésothorium

Nous avons pensé trouver, dans les corps radioactifs un réactif qui nous permette d'apprécier la valeur protectrice du glucose. On sait, en effet, que ces substances ont un effet inhibiteur sur les phénomènes contractiles, quand on les étudie *in vitro*. Les faits n'ont pas répondu à notre attente; en effet, le bromure de mésothorium, même quand on ajoute la dose de 2 microgrammes au liquide nutritif, n'influence que très peu le mouvement du ventricule, les réponses sont d'ailleurs variables. Cependant, il semble que, dans la solution normale, le mésothorium ralentisse légèrement le rythme et aussi diminue l'amplitude de contraction; tandis qu'en solution glucosée, on observe une légère augmentation de l'amplitude et un ralentissement plus marqué des contractions. Même à des doses très fortes, le mésothorium n'a qu'un effet temporaire de ralentissement; que le cœur ainsi ralenti soit placé dans une solution glucosée ou laissé dans la solution normale, il reprend toujours spontanément son rythme primitif et régulier quoique un peu ralenti. Il est donc impossible de conclure que le glucose ait une influence quelconque sur le cœur d'escargot soumis à un sel radioactif.

12. - Courants d'induction

Les courants d'induction se sont montrés plus efficaces. La technique consistait, une fois le ventricule monté, à le mettre en série sur le circuit secondaire d'une bobine d'induction du modèle ordinaire. Nous avons d'abord vérifié qu'en solution normale, comme en solution glucosée, le ventricule ne réagissait à ces courants qu'à la condi-

tion qu'ils fussent à grand potentiel et à faible intensité (bobine de fil fin); mais qu'aussi le cœur répondait mieux à ces mêmes courants dans la solution glucosée que dans la solution normale. Il semble même résister plus longtemps avec la glucose pour une même durée d'excitation et un même écartement de la bobine. Il est pourtant curieux de noter qu'un ventricule tétanisé par ces courants reprend moins rapidement son rythme contractile dans la solution normale que dans la solution glucosée.

II

RECHERCHES SUR LE CHIEN

Nous avons, dans une deuxième série d'expériences, voulu apprécier les effets du glucose sur les réactions de l'organisme entier d'un mammifère, en l'occurrence du chien, vis-à-vis de certains agents pharmacodynamiques. Ces derniers devaient être obligatoirement, choisis parmi ceux dont les injections répétées de doses constantes provoquent, chez un même animal, des réactions identiques en quantité et en qualité; il nous a semblé que l'adrénaline était celui que nous devions retenir, justement parce qu'elle est réputée par la constance de ses effets. Accessoirement, nous avons utilisé aussi l'acétylcholine, bien que celle-ci, à des doses qui donnent l'effet vasodilatateur isolé ou associé à l'effet cardiaque, ne réponde pas par une constance absolument satisfaisante dans ses effets.

Dans un premier groupe d'expériences, nous avons, chez le chien endormi au chloralose et dont les vagues étaient intacts, injecté dans la saphène une dose d'adrénaline de l'ordre de 1 centième de milligramme par kg.; puis une dose de chlorure d'acétylcholine à l'ordre de 1 dixième de milligramme par kg. Ensuite, une injection des mêmes médicaments était faite aux mêmes doses chez le même animal, en utilisant comme solvant une solution glucosée isotonique ou hypertonique à 20 ou 30 pour cent. Les résultats sont les suivants :

1° L'hypotension acétylcholinique n'est, pratiquement pas modifiée dans son intensité, mais la durée de l'hypotension est nettement raccourcie : alors que sans glu-

cose, la tension artérielle revient à son niveau initial en 4 minutes, avec le glucose cette durée n'est que de 2 minutes.

2° L'adrénaline donne une réponse qui est sensiblement modifiée par le glucose : la phase vagotonique du début de l'hypertension est très nettement augmentée dans sa durée, celle-ci, dans un certain cas, peut être doublée; la phase sympathicotonique n'est pas modifiée. Dans l'ensemble, si le niveau maximum de l'hypertension reste le même avec ou sans glucose, la durée globale de la poussée hypertensive adrénalinique est augmentée en présence de glucose.

Ces expériences sont cependant, passibles d'une grave objection : l'adjonction de glucose à l'adrénaline n'est pas sans altérer très rapidement ce corps instable alors qu'au contraire, il protège l'acétylcholine dont il empêche l'hydrolyse. Nous avons voulu répondre à cette objection en opérant dans des conditions plus scientifiques et notre but a été de comparer les effets de cette drogue chez un animal à glycémie normale et ensuite à glycémie augmentée. Dans un premier temps, nous avons cru pouvoir nous contenter, pour rendre l'animal hyperglycémique au moins pendant l'action des médicaments, de l'injection intraveineuse d'une solution concentrée de glucose; en réalité l'expérience prouve qu'un tel procédé ne provoque qu'une hyperglycémie légère et très transitoire et encore à la condition qu'on en injecte une quantité telle que l'hydraulique circulatoire n'eût pas manqué d'être sérieusement perturbée par le seul fait de la grande masse liquidienne injectée. Il ne nous reste plus, alors, qu'une possibilité : opérer chez un animal rendu hyperglycémique par pancréatectomie; on sait, en effet, que l'hyperglycémie se manifeste d'une façon notable vers la cinquième heure de la pancréatectomie.

Pour rendre comparables les résultats, nous avons pratiqué l'expérience de la façon suivante : un chien est endormi au choralose et pancréatectomisé, immédiatement ensuite, on inscrit la pression artérielle, on injecte

une première dose d'adrénaline et on suit l'évolution de la glycémie, à la troisième et à la sixième ou septième heure; quand celle-ci est suffisamment élevée, on injecte une seconde dose d'adrénaline. Les résultats sont comparables, puisque l'état de choc de l'animal reste pratiquement identique entre la première et la deuxième injection. Ajoutons que la pancréatectomie faite selon une bonne technique et avec une suffisante rapidité, n'abaisse pas d'une façon excessive la tension artérielle; nous l'avons trouvée, selon les cas, autour de 8 et même de 14 cm Hg. Voici ce que donne la comparaison des courbes adrénaliniques prises l'une avant l'hyperglycémie (mais après pancréatectomie) et l'autre au cours de l'hyperglycémie : d'une façon constante, la phase vagotonique du début de l'hypertension adrénalinique est augmentée dans sa durée, si bien que la durée globale de l'hypertension est augmentée, le taux maximum de l'hypertension est identique ou un peu augmenté.

Avec l'acétylcholine, aucune modification n'est notée, sauf un raccourcissement de la durée de l'hypotension.

On peut donc conclure que le glucose, quand il sert de véhicule à l'adrénaline injectée par voie intraveineuse, ou quand il se trouve en excès dans les humeurs de l'organisme, augmente la phase vagotonique de l'hypertension adrénalinique.

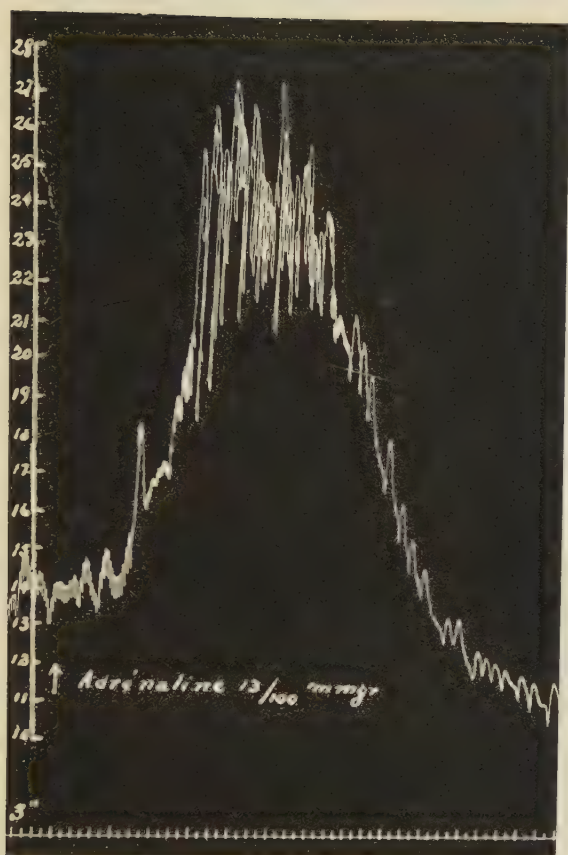


FIG. 4. — Chien de 13 kg. anesthésié à la chloralose (0 gr. 10 par kgr.). Vagues intacts. Respiration naturelle. Injection intraveineuse de 13/100 de milligramme d'adrénaline immédiatement après pancréatectomie. Glycémie (méthode de BAUDOUIN) : 0 gr. 91 par litre (1).

(1) Nous tenons à remercier M. A. LESURE et Mlle CHORIER, de l'obligeance avec laquelle ils ont bien voulu effectuer nos dosages de glycémie.

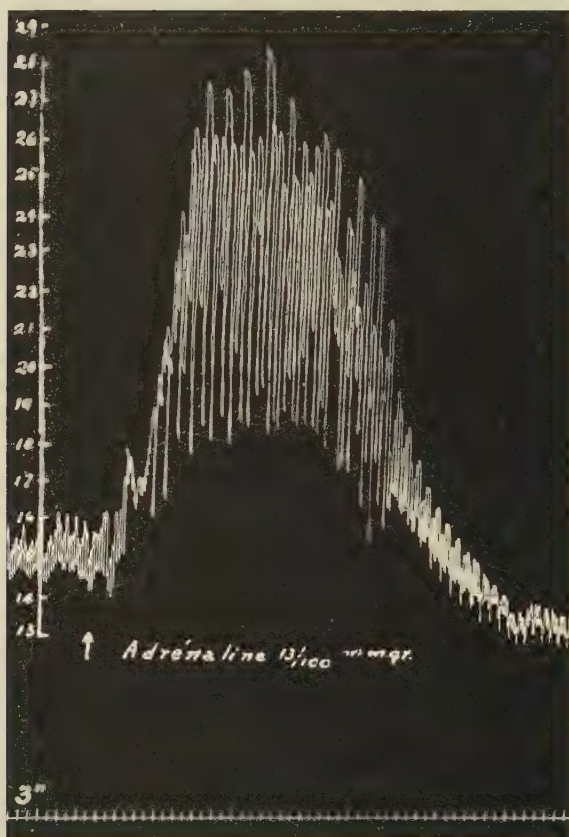


FIG. 5. — Même chien que dans la fig. précédente, 5 heures après pancréatectomie. Glycémie 1 gr. 57 par litre. Injection intraveineuse de 13/100 de milligramme d'adrénaline.

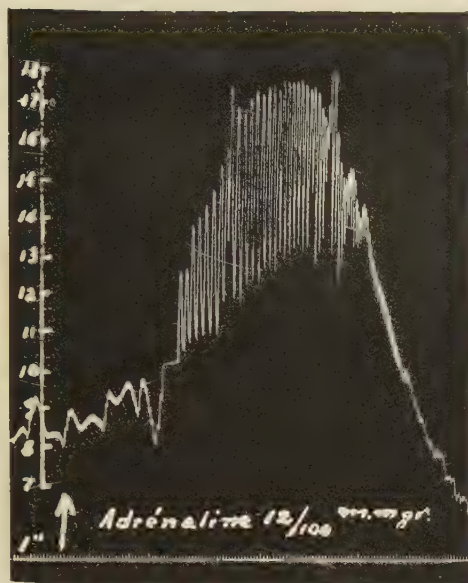


FIG. 6. — Chien de 12 kg., anesthésie à la chloralose (0 gr. 10 par kgr.). Vagues intacts. Respiration naturelle. Injection intraveineuse de 12/100 de milligramme d'adrénaline immédiatement après pancréatectomie. Glycémie 0 gr. 77 par litre.

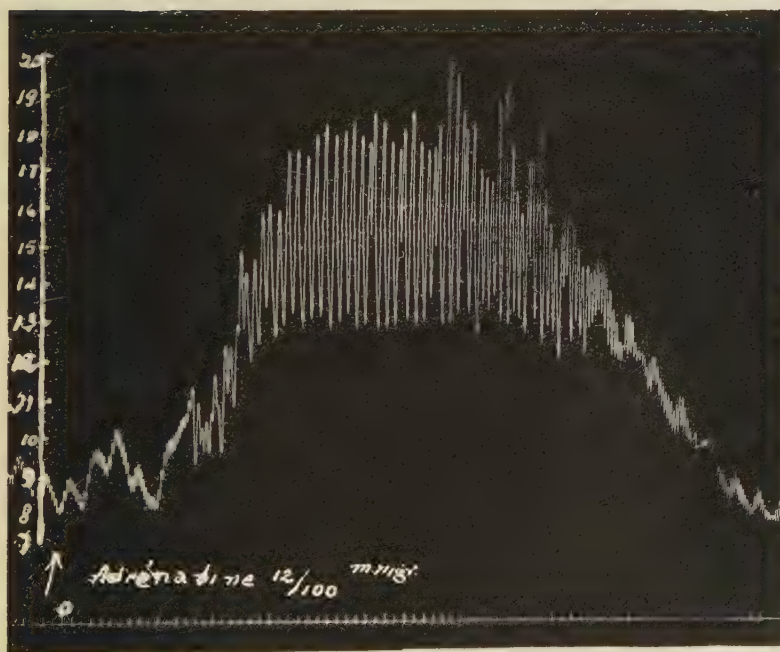


FIG. 7. — Même chien que dans la figure précédente, 4 h. 30 après pancréatectomie. Glycémie 2 gr. 27 par litre. Injection intraveineuse de 12/100 de milligramme d'adrénaline.

CONCLUSIONS

1° Le glucose, qui ne figure habituellement dans les prescriptions qu'à titre de véhicule, d'excipient, de correctif ou d'aliment, doit être considéré comme un véritable médicament.

2° En étudiant l'action du glucose sur le réactif com-mode que représente le cœur isolé de « *Helix pomatia* », nous avons noté que cette substance modifie les réactions de cet organe, vis-à-vis différentes substances pharmacodynamiques, telles que : adrénaline, yohimbine, ésérine, acétylcholine, pilocarpine, ouabaïne, spartéine, digitaline, quinine, quinidine et mésothorium.

3° Cette modification n'est pas due à la perturbation qu'apporte aux constantes physiques l'adjonction de glucose dans le milieu nutritif. Etant donné que le glucose ne figure pas normalement dans le sang de l'escargot, il nous semble logique d'admettre qu'elle est due à l'action antagoniste ou renforçatrice du glucose sur ces substances pharmacodynamiques.

4° En injectant au chien normal de l'adrénaline, diluée dans du sérum glucosé iso ou hypertonique, de même qu'en injectant au chien rendu hyperglycémique par pancréatectomie, de l'adrénaline diluée dans l'eau, nous avons observé une augmentation constante de la phase vagotonique du début de l'hypertension adrénalinique.

Vu :
LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- LÉON BINET. — Etude du cœur de l'escargot isolé de l'organisme. *Pres. Méd.*, Paris, 6 novembre 1929.
- PAUL BOYER. — Action de l'adrénaline et la spartéine sur le cœur de l'escargot. *C. R. de la Soc. de Biol.* T. XCV, page 1244.
- H. CARDOT. — Réactions du cœur de quelques mollusques a l'excitation électrique. *Jour. de Physiol. et de Pathol. Générale.* T. I, p. 787, 1909.
- E. COUVREUR et M. BELLION. — Sur le sucre du sang de l'escargot. *C. R. de la Soc. de Biol.*, T. LXIII, p. 339.
- N. KISTHINIOS et D. M. GOMEZ. — Action thérapeutique du sucre dans l'insuffisance cardiaque. *Pres. Méd.* 8 octobre 1930.
- EDMOND LESNÉ et CHARLES RICHET FILS. — Des effets antagonistes de l'urée et des sucres. *C. R. de la Soc. de Biol.* T. LV, p. 590.
- M. LOEPER. — Thérapeutique Médicale : Aliments Médicaments. Masson 1930.
- M. LOEPER et A. LEMAIRE. — Les réserves glycogéniques du cœur. *C. R. de la Soc. de Biol.* 25 janvier 1930.
- Le régime des Cardiaques et la nutrition du cœur. *Pres. Méd.* 15 février 1930.
- M. LOEPER, A. LEMAIRE et DEGOS. — L'insuline dans la nutrition du cœur des cardiaques. *Pres. Méd.* 8 octobre 1930.
- M. LOEPER, A. LEMAIRE et MOUGEOT. — Le rôle du glycogène dans l'activité du cœur d'escargot. *C. R. de l'Acad. des Sc.* 14 avril 1930.
- Action de certains ferments sur le rythme du cœur de l'escargot. *C. R. de la Soc. de Biol.* 10 mai 1930.
- M. LOEPER, A. LEMAIRE, J. TONNET et Mlle LEBERT. — L'amylase du cœur. *C. R. de la Soc. de Biol.* 25 janvier 1930.
- M. LOEPER, A. MOUGEOT, DEGOS et DE SÈZE. — Glycogène du cœur et médicaments cardiaques. *C. R. de l'Acad. de Sc.* 23 avril 1930.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.	11
I. — RECHERCHES SUR LE CŒUR. ISOLE DE HELIX POMATIA	17
II. — RECHERCHES SUR LE CHIEN	34
CONCLUSIONS	41
BIBLIOGRAPHIE	43

